

基于网络药理学及分子对接技术探究荜铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎的作用机制

王誉睿¹, 王 汉², 邹文爽², 冯士育¹, 侯怡君¹, 周丽雅^{1*}

1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117

2. 长春中医药大学附属医院, 吉林 长春 130021

摘要: **目的** 采用网络药理学技术及分子对接虚拟验证的方法探讨荜铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎的作用机制。**方法** 通过 TCMSP、TCMID、ETCM 等数据库及文献检索, 筛选荜铃胃痛颗粒活性成分和预测靶点, 利用 GEO 数据库、PharmGKB、Gene Card、OMIM 数据库筛选出慢性胃炎的相关靶点; 采用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“化合物-药物-靶点-疾病”网络图和靶点蛋白相互作用(PPI)网络, 基于 David 数据库进行基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 并对核心成分与靶点进行分子对接。**结果** 筛选出 182 个有效成分, 1 116 个药物靶点, 3 443 个疾病靶点, 根据“化合物-药物-靶点-疾病”网络和 PPI 网络的拓扑学分析结果, 筛选出肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)、蛋白激酶 B1(Akt1)、TP53 等关键靶点, 苯丙氨酸、槲皮素、吴茱萸次碱、山柰酚、四氢小檗碱等核心成分, $P < 0.05$ 的 GO 条目 1 134 个, KEGG 通路 186 条; 分子对接显示关键靶点与核心成分有强烈的关联性。**结论** 荜铃胃痛颗粒通过苯丙氨酸、槲皮素、吴茱萸次碱、山柰酚等有效成分治疗慢性胃炎。

关键词: 荜铃胃痛颗粒; 慢性胃炎; 网络药理学; 分子对接; 作用机制; 丙氨酸; 槲皮素; 吴茱萸次碱; 山柰酚; 四氢小檗碱

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)03-0583-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.007

Mechanism of Beiling Weitong Granules in treatment of chronic gastritis based on network pharmacology and molecular docking technology

WANG Yurui¹, WANG Han², ZOU Wenshuang², FENG Shiyu¹, HOU Yijun¹, ZHOU Liya¹

1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

2. The Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021, China

Abstract: Objective To discuss the mechanism of Beiling Weitong Granules in treatment of chronic gastritis by using network pharmacological technology and molecular docking. **Methods** The active components and predicted targets of Beiling Weitong Granules were screened through TCMSP, TCMID, ETCM, and other databases and literature retrieval. The related targets of chronic gastritis were screened by GEO database, PharmGKB, GeneCard, and OMIM database. The “compound - drug - target - disease” network diagram and PPI network were constructed using Cytoscape 3.7.2 software. GO function and KEGG pathway were analyzed based on the David database, and the core components were molecule-docked with the target. **Results** A total of 182 active ingredients, 1 116 drug targets, and 3 443 disease targets were screened out. Key targets such as TNF, IL-6, Akt1, and TP53 were screened out according to the topological analysis results of “compound - drug - target - disease” network and PPI network. The core components of phenylalanine, quercetin, rutaecarpine, kaempferol, canadine were screened. There were 1 134 GO items and 186 KEGG channels with $P < 0.05$. Molecular docking showed that key targets were strongly correlated with core components. **Conclusion** Biling Weitong Granules treat chronic gastritis with effective ingredients such as phenylalanine, quercetin, rutaecarpine, and kaempferol.

Key words: Biling Weitong Granules; chronic gastritis; network pharmacology; molecular docking; action mechanism; phenylalanine; quercetin; rutaecarpine; kaempferol; canadine

收稿日期: 2025-01-24

基金项目: 吉林省卫生健康科技技能提升项目(2022LC086)

作者简介: 王誉睿, 女, 研究方向为肝脾胃病的临床研究。E-mail: 379317930@qq.com

*通信作者: 周丽雅, 女, 主任医师, 研究方向为从事肝脾胃病的临床研究与基础研究。E-mail: 1084261366@qq.com

慢性胃炎是一种以上腹部疼痛、消化不良、食欲不振、嗝气、反酸、恶心等症状为主要表现的胃部疾病，是一种多阶段、进行性的炎症^[1]。我国学者研究发现，目前慢性胃炎的内镜诊断患病率可达到 90% 以上，且发病后病程较长，长时间的炎症刺激加之饮食不适或 Hp 感染等，可能形成炎症转换的结果，对人们的生活质量与身心健康造成严重影响^[2-3]。当前现代医学多采用抑酸保护胃肠黏膜、抗炎、根除 Hp 感染等方法，其虽具有疗效明显、快速改善症状的优势，但是若长期服药则容易出现依赖性且产生一些不良反应。传统中药因其疗效精确且不良反应小而广泛应用于治疗慢性胃炎，其中萆铃胃痛颗粒在临床实践中对于慢性胃炎的治疗取得了显著疗效^[4-5]。

萆铃胃痛颗粒是董建华院士基于其“通降论”“气血论”及“虚实论”理论而提出的中药复方制剂，是在经典名方金铃子散、左金丸的基础上加味而成，方中包含黄连、吴茱萸、萆澄茄、香橼、海螵蛸、川楝子、香附、瓦楞子、大黄、延胡索、佛手 11 种中药。诸药合用，具有疏肝行气、和胃降逆、活血止痛、化瘀通络之功效^[5-7]。临床中常运用萆铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎等消化系统疾病，减轻临床症状，改善患者生活质量。动物实验证实萆铃胃痛颗粒作用机制为抑制胃酸分泌及胃蛋白酶活性、升高胃液 pH 值，保护和修复胃黏膜^[5]。因此，本研究通过运用网络药理学、生物信息分析以及分子对接技术，进一步探索萆铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎的作用机制和成分，为后续慢性胃炎的研究及萆铃胃痛颗粒的应用提供更多的参考。

1 材料与方法

1.1 萆铃胃痛颗粒靶点预测和筛选

运用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 平台、中医信息数据库 (TCMID)、中医百科全书 (ETCM) 数据库筛选出萆铃胃痛颗粒中黄连、吴茱萸、萆澄茄、香橼、海螵蛸、川楝子、香附、瓦楞子、大黄、延胡索、佛手的活性成分及相对应的靶点，对于收集到的各化学成分利用口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 且类药性 (DL) ≥ 0.18 进行筛选，并从中剔除无靶点化学成分，另外，通过利用知网、维普、万方等数据库平台进行文献检索，结合文献挖掘补充未收录成分，从 PubChem 数据库中下载从文献中查找到的萆铃胃痛颗粒成分的补充成分的结构文件，利用 SEA 数据库、Swiss

Target Prediction 数据库、STITCH 数据库进行萆铃胃痛颗粒靶点的预测。

1.2 慢性胃炎差异基因分析

使用 GEO 数据库检索 “chronic gastritis”，并对其中的人类样本进行筛选，下载 GSE264263 芯片与此芯片平台 GPL6244，该芯片共有 6 个样本，其数据中含有 3 个正常组与 3 例患病组。对此芯片的数据集进行差异基因分析，设置阈值：差异倍数 (fold change, FC) ≥ 1 , $P < 0.05$ 。

1.3 慢性胃炎疾病相关基因的收集

运用 “chronic gastritis” 为关键信息，在 DisGeNET 数据库 (<http://www.disgenet.org/home/>)、CTD 数据库 (<http://ctdbase.org/>)、PharmGKB 数据库 (<https://www.pharmgkb.org>)、GeneCard 数据库 (<https://www.genecards.org>)、OMIM 数据库 (<https://omim.org>) 等数据库中进行搜索，选取符合条件的数据，如 GeneCards 数据库中采纳分数 > 20 的数据，将上述疾病数据库所筛选的疾病靶点进行汇总，并与 GEO 数据库所取得的相关靶点取交集，从而获得慢性胃炎的总疾病靶点。

1.4 蛋白相互作用 (PPI) 网络分析及核心靶点的筛选

将萆铃胃痛颗粒潜在靶点和慢性胃炎的疾病相关基因取交集，制作 Venn 图，获得萆铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎的交集靶点。将数据上传 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>)，进行蛋白互作关系分析，再将其数据导入在 Cytoscape 软件 (<https://cytoscape.org/>) 中，进行进一步可视化处理，从而构建 PPI 网络，依据紧密度 (CC)、节点连接度 (degree) 及介数中心性 (BC) 三者对其数据进行进一步的筛选，得出萆铃胃痛颗粒可能作用于慢性胃炎的核心靶点。

1.5 “化合物 - 药物 - 靶点 - 疾病” 网络的构建

整合所获得的交集靶点、中药名称、活性成分、疾病靶点等数据，将其导入 Cytoscape 软件，构建 “化合物 - 药物 - 靶点 - 疾病” 相互作用网络图，使用 Network Analyzer 功能对萆铃胃痛颗粒的主要成分进行分析。

1.6 基因本体 (GO) 富集分析和京都基因与基因组的百科全书 (KEGG) 通路分析

将萆铃胃痛颗粒与慢性胃炎的交集靶点数据录入 DAVID 平台，进行 KEGG 通路分析和 GO 生物学过程分析，利用 $P < 0.05$ 为筛选条件。对于获

得的数据进行可视化分析，利用微生信，构建 GO 与 KEGG 的富集气泡图。整理数据，通过 Cytoscape 软件构建“化合物-靶点-通路”图。

1.7 分子对接虚拟验证

从 PDB 数据库（<https://www.rcsb.org>）中选择核心靶点蛋白的结构，导入 PyMOL 软件进行处理。在 PubChem 平台获取药物活性成分 2D 结构，对其进行优化，将其转变为 mol2 格式，利用

AtodockTools1.5.7 软件和 PyMOL 软件进行分子对接和可视化分析。

2 结果

2.1 萆铃胃痛颗粒中化学成分及药物靶点的收集和筛选

通过 TCMSP、TCMID、ETCM 数据库对应靶点信息的筛选与文献查找的补充，最终共获得靶点 1 116 个，有效活性成分的数量是 182 个，见表 1。

表 1 萆铃胃痛颗粒中化学成分化学成分

Table 1 Chemical composition of Beiling Weitong Granules chemical composition

编号	活性成分	OB/%	DL	药物
MOL001494	mandenol	42.00	0.19	川楝子
MOL001495	ethyl linolenate	46.10	0.20	川楝子
MOL002045	stigmasterol	43.41	0.76	川楝子
MOL002047	melianone	40.73	0.81	川楝子
MOL002048	nimbolidin D	30.38	0.53	川楝子
MOL002053	nimbolin A	32.11	0.34	川楝子
MOL002056	(E)-3-[(2S,3R)-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methoxy-3-methylol-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]acrolein	54.74	0.40	川楝子
MOL002058	40957-99-1	57.20	0.62	川楝子
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	川楝子
M3	toosendanin	10.07	0.44	川楝子
MOL013185	clusin	48.79	0.65	萆澄茄
MOL013187	cubebin	57.13	0.64	萆澄茄
MOL013189	cubebinolide	34.18	0.65	萆澄茄
MOL013190	cubebinone	38.95	0.75	萆澄茄
MOL013191	(2R,3R)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-3-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]butane-1,4-diol	41.33	0.49	萆澄茄
MOL013192	dihydrocubebin	49.64	0.46	萆澄茄
MOL013193	hemuariensin	51.13	0.55	萆澄茄
MOL013194	isoyatein	48.16	0.65	萆澄茄
MOL013195	litsoeine	55.41	0.51	萆澄茄
MOL013197	piperenol B	47.36	0.45	萆澄茄
MOL013199	dihydroanhydropodorhizol	48.29	0.65	萆澄茄
MOL013200	zeylenol	79.58	0.45	萆澄茄
MOL001439	arachidonic acid	45.57	0.20	萆澄茄
MOL002005	hinokinin	56.50	0.64	萆澄茄
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	萆澄茄
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	萆澄茄
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	萆澄茄
M7	limonene	—	—	萆澄茄
M8	citral	—	—	萆澄茄
MOL001454	berberine	36.86	0.78	延胡索
MOL001458	coptisine	30.67	0.86	延胡索
MOL001460	cryptopin	78.74	0.72	延胡索
MOL001461	dihydrochelerythrine	32.73	0.81	延胡索
MOL001463	dihydrosanguinarine	59.31	0.86	延胡索
MOL001474	sanguinarine	37.81	0.86	延胡索
MOL000217	(S)-scoulerine	32.28	0.54	延胡索
MOL002670	cavidine	35.64	0.81	延胡索
MOL002903	(R)-canadine	55.37	0.77	延胡索
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	延胡索
MOL004071	hyndarin	73.94	0.64	延胡索
MOL004190	(-)-alpha-N-methylcanadine	45.06	0.80	延胡索
MOL004191	capaurine	62.91	0.69	延胡索

表 1 (续)

编号	活性成分	OB/%	DL	药物
MOL004193	clarkeanidine	86.65	0.54	延胡索
MOL004195	corydaline	65.84	0.68	延胡索
MOL004196	corydalmine	52.50	0.59	延胡索
MOL004197	corydine	37.16	0.55	延胡索
MOL004198	18797-79-0	46.06	0.85	延胡索
MOL004199	corynoloxine	38.12	0.60	延胡索
MOL004200	methyl-[2-(3,4,6,7-tetramethoxy-1-phenanthryl)ethyl]amine	61.15	0.44	延胡索
MOL004202	dehydrocavidine	38.99	0.81	延胡索
MOL004203	dehydrocorybulbine	46.97	0.63	延胡索
MOL004204	dehydrocorydaline	41.98	0.68	延胡索
MOL004205	dehydrocorydalmine	43.90	0.59	延胡索
MOL004208	demethylcorydalmatine	38.99	0.54	延胡索
MOL004209	13-methyldehydrocorydalmine	35.94	0.63	延胡索
MOL004210	(1S,8'R)-6,7-dimethoxy-2-methylspiro[3,4-dihydroisoquinoline-1,7'-6,8-dihydrocyclopenta [g] [1,3]benzodioxole]-8'-ol	43.95	0.72	延胡索
MOL004763	izoteolin	39.53	0.51	延胡索
MOL004214	isocorybulbine	40.18	0.66	延胡索
MOL004215	leonticine	45.79	0.26	延胡索
MOL004216	13-methylpalmatrubine	40.97	0.63	延胡索
MOL004220	N-methyllaurotetanine	41.62	0.56	延胡索
MOL004221	norglaucing	30.35	0.56	延胡索
MOL004224	pontevedrine	30.28	0.71	延胡索
MOL004225	pseudocoptisine	38.97	0.86	延胡索
MOL004226	24240-05-9	53.75	0.83	延胡索
MOL004228	saulatine	42.74	0.79	延胡索
MOL004230	stylopine	48.25	0.85	延胡索
MOL004231	tetrahydrocorysamine	34.17	0.86	延胡索
MOL004232	tetrahydroprotopapaverine	57.28	0.33	延胡索
MOL004233	ST057701	31.87	0.56	延胡索
MOL004234	2,3,9,10-tetramethoxy-13-methyl-5,6-dihydroisoquinolino[2,1-b]isoquinolin-8-one	76.77	0.73	延胡索
MOL000449	stigmaterol	43.83	0.76	延胡索
MOL000785	palmatine	64.60	0.65	延胡索
MOL000787	fumarine	59.26	0.83	延胡索
MOL000790	isocorypalmine	35.77	0.59	延胡索
MOL000791	bicuculline	69.67	0.88	延胡索
MOL000793	C09367	47.54	0.69	延胡索
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	延胡索
M5	canadine	—	—	延胡索
MOL002235	eupatin	50.80	0.41	大黄
MOL002251	mutatochrome	48.64	0.61	大黄
MOL002259	physciondiglucoside	41.65	0.63	大黄
MOL002260	procyanidin B-5,3'-O-gallate	31.99	0.32	大黄
MOL002268	rhein	47.07	0.28	大黄
MOL002276	sennoside E_qt	50.69	0.61	大黄
MOL002280	torachrysone-8-O-beta-D-(6'-oxayl)-glucoside	43.02	0.74	大黄
MOL002281	toralactone	46.46	0.24	大黄
MOL002288	emodin-1-O-beta-D-glucopyranoside	44.81	0.80	大黄
MOL002293	sennoside D_qt	61.06	0.61	大黄
MOL002297	daucosterol_qt	35.89	0.70	大黄
MOL002303	palmidin A	32.45	0.65	大黄
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	大黄
MOL000471	aloe-emodin	83.38	0.24	大黄
MOL000554	gallic acid-3-O-(6'-O-galloyl)-glucoside	30.25	0.67	大黄
MOL000096	(-)-catechin	49.68	0.24	大黄
M10	emodin	24.40	0.24	大黄
MOL001454	berberine	36.86	0.78	黄连
MOL013352	obacunone	43.29	0.77	黄连
MOL002894	berberrubine	35.74	0.73	黄连

表 1 (续)

编号	活性成分	OB/%	DL	药物
MOL002897	epiberberine	43.09	0.78	黄连
MOL002903	(R)-canadine	55.37	0.77	黄连
MOL002904	berlambine	36.68	0.82	黄连
MOL002907	corchoroside A_qt	104.95	0.78	黄连
MOL000622	magnograndiolide	63.71	0.19	黄连
MOL000762	palmidin A	35.36	0.65	黄连
MOL000785	palmatine	64.60	0.65	黄连
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	黄连
MOL001458	coptisine	30.67	0.86	黄连
MOL002668	worenine	45.83	0.87	黄连
MOL008647	moupinamide	86.71	0.26	黄连
MOL001454	berberine	36.86	0.78	吴茱萸
MOL002662	rutaecarpine	40.30	0.60	吴茱萸
MOL013352	obacunone	43.29	0.77	吴茱萸
MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31	吴茱萸
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	吴茱萸
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	吴茱萸
MOL003942	rutaevine	66.05	0.58	吴茱萸
MOL003943	rutalinidine	40.89	0.22	吴茱萸
MOL003947	1-methyl-2-[(Z)-pentadec-10-enyl]-4-quinolone	48.45	0.46	吴茱萸
MOL003950	1-methyl-2-[(Z)-undec-6-enyl]-4-quinolone	48.48	0.27	吴茱萸
MOL003956	dihydorrutaecarpine	42.27	0.60	吴茱萸
MOL003957	1-methyl-2-pentadecyl-4-quinolone	44.52	0.46	吴茱萸
MOL003958	evodiamine	86.02	0.64	吴茱萸
MOL003960	1-(5,7,8-trimethoxy-2,2-dimethylchromen-6-yl)ethanone	30.39	0.18	吴茱萸
MOL003963	hydroxyevodiamine	72.11	0.71	吴茱萸
MOL003964	1-methyl-2-undecyl-4-quinolone	47.59	0.27	吴茱萸
MOL003972	1-methyl-2-nonyl-4-quinolone	48.42	0.20	吴茱萸
MOL003974	evocarpine	48.66	0.36	吴茱萸
MOL003975	icosa-11,14,17-trienoic acid methyl ester	44.81	0.23	吴茱萸
MOL003988	2-hydroxy-3-formyl-7-methoxycarbazole	83.08	0.18	吴茱萸
MOL003994	24-methyl-31-norlanost-9(11)-enol	38.00	0.75	吴茱萸
MOL004002	5alpha-O-(3'-Methylamino-3'-phenylpropionyl)nicotaxine	30.86	0.49	吴茱萸
MOL004004	6-OH-luteolin	46.93	0.28	吴茱萸
MOL004014	evodiamide	73.77	0.28	吴茱萸
MOL004017	fordimine	55.11	0.26	吴茱萸
MOL004018	goshuyuamide I	83.19	0.39	吴茱萸
MOL004019	goshuyuamideII	69.11	0.43	吴茱萸
MOL004020	gossypetin	35.00	0.31	吴茱萸
MOL004021	gravacridoneshlerine	63.73	0.54	吴茱萸
MOL004025	N-(2-methylaminobenzoyl)tryptamine	56.96	0.26	吴茱萸
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	吴茱萸
MOL003044	chryseriol	35.85	0.27	香附
MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31	香附
MOL003542	8-isopentenyl-kaempferol	38.04	0.39	香附
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	香附
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	香附
MOL004027	1,4-epoxy-16-hydroxyheneicos-1,3,12,14,18-pentaene	45.10	0.24	香附
MOL004053	isodalbergin	35.45	0.20	香附
MOL004058	khell	33.19	0.19	香附
MOL004059	khellol glucoside	74.96	0.72	香附
MOL004060	khellol	68.36	0.18	香附
MOL010489	resivit	30.84	0.27	香附
MOL004068	rosenonolactone	79.84	0.37	香附
MOL004071	hyndarin	73.94	0.64	香附
MOL004074	stigmasterol glucoside_qt	43.83	0.76	香附
MOL004077	sugeonyl acetate	45.08	0.20	香附
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	香附

表 1 (续)

编号	活性成分	OB/%	DL	药物
MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76	香附
MOL000006	luteolin	36.16	0.25	香附
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	香附
M15	gallic acid	—	—	香附
MOL013348	cryptoflavin	69.87	0.58	香橼
MOL013349	luteoxanthin	64.29	0.54	香橼
MOL013350	mutatoxanthin	66.27	0.55	香橼
MOL013352	obacunone	43.29	0.77	香橼
MOL002341	hesperetin	70.31	0.27	香橼
MOL002707	phytofluene	43.18	0.50	香橼
MOL002773	beta-carotene	37.18	0.58	香橼
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	香橼
M17	4-carvomenthenol	—	—	香橼
MOL001323	sitosterol alpha1	43.28	0.78	佛手
MOL013253	5,2',5'-trihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	37.49	0.43	佛手
MOL001506	supraene	33.55	0.42	佛手
MOL002881	diosmetin	31.14	0.27	佛手
MOL002917	5,2',6'-trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone	45.05	0.33	佛手
M18	brutieridin	—	—	佛手
M19	sericic acid	—	—	海螵蛸
M20	phenylalanine	—	—	海螵蛸
M21	glutamic acid	—	—	海螵蛸
M22	helminthosporium carbonum toxin	—	—	瓦楞子
M23	salirasib	—	—	瓦楞子
M24	asiatic acid	—	—	瓦楞子

2.2 慢性胃炎差异基因

从 GEO 数据库下载 GSE264263 芯片与此芯片平台 GPL6244, 借助 R 语言对数据进行整理分析。以 $\log_2|FC| \geq 1$, $P < 0.05$ 为条件最终获得符合条件的差异表达基因共 2 232 个, 其中上调基因占有 1 714 个, 下调基因共 515 个。根据慢性胃炎差异表达基因筛选结果绘制火山图, 见图 1。分别于上调基因与下调基因中各筛选 20 个制作热图, 见图 2。

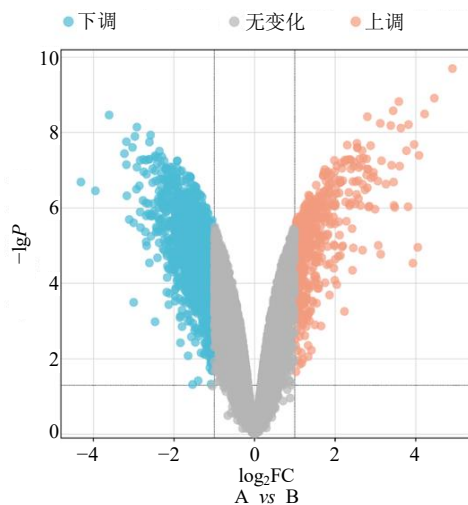


图 1 差异基因火山图

Fig. 1 Differential gene volcano map

2.3 慢性胃炎疾病相关基因的收集及数据处理

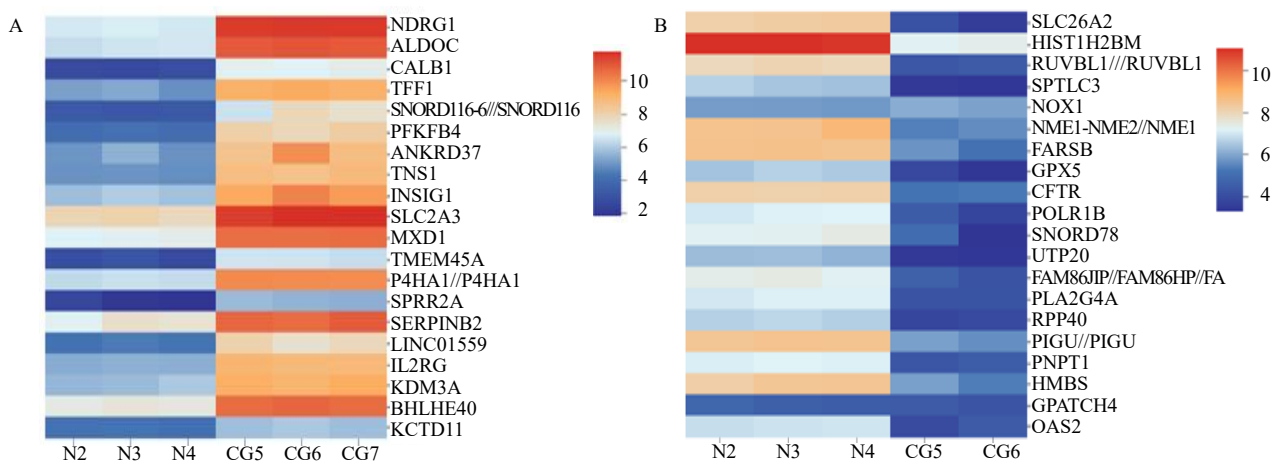
Genecards、OMIM、PharmGKB、Disgent、GEO 数据库分别获慢性胃炎相关基因 1 391、20、35、114、2 232 个, 汇总制作 Venn 图, 见图 3。再将荜铃胃痛颗粒中所筛选的药物靶点和慢性胃炎疾病靶点取交集, 获得两者的交集靶点, 共 261 个, 见图 4。

2.4 荜铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎靶点 PPI 网络构建及核心靶点筛选

荜铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎的 PPI 网络如图 5 所示, 根据 $BC \geq 0.005\ 028\ 12$ 、 $\text{degree} \geq 62$ 、 $CC \geq 0.572\ 625$ 筛选核心靶点, degree 值的大小与节点的颜色与大小呈正相关, 网络关系图中靶点的重要性可以通过 degree 判定。表 2 展示了核心靶点中排名前 10 位的靶点, 10 个核心成分的 degree 均 ≥ 78 , 推测上述的核心靶点在荜铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎中可能发挥着重要的作用。

2.5 荜铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎“化合物 - 药物 - 靶点 - 疾病”网络

荜铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎网络如图 6 所示, 网络中共有 414 个节点和 1 269 条边, 涉及到 182 种活性成分和 261 个靶点, 节点平均 degree 值为



N-正常人, CG-慢性胃炎患者。

N-normal, CG- chronic gastritis patients.

图 2 上调基因 (A) 和下调基因 (B) 热图

Fig. 2 Heat maps of up-regulated (A) and down-regulated (B) genes

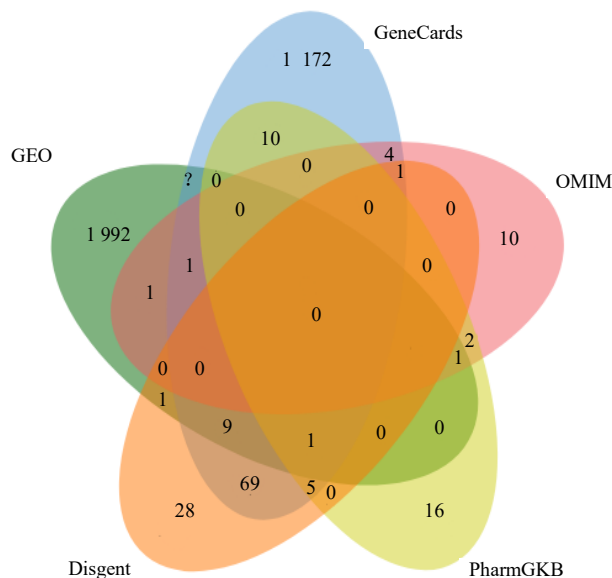


图 3 疾病数据库靶点韦恩图

Fig. 3 Venn map of disease database targets

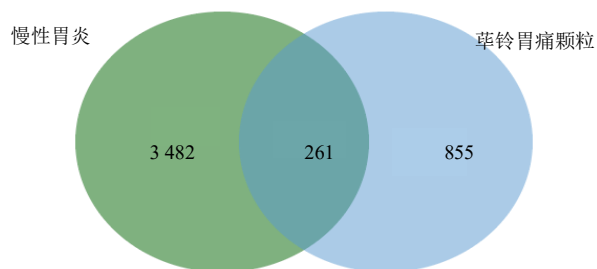


图 4 慢性胃炎与荜铃胃痛颗粒交集靶点韦恩图

Fig. 4 Venn diagram of intersection target of chronic gastritis and Beiling Weitong Granules

9.492 152, BC 为 0.002 979 587, CC 为 0.022 475 975, 选取 degree 值进行排列, 其中排名前 10 位的活性成分如表 3 所示。这些成分的 degree ≥ 110 , 关联度高, 可能对治疗慢性胃炎有重要的影响。

2.6 GO 与 KEGG 分析

通过 DAVID 数据库对荜铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎的潜在作用靶点的 GO 和 KEGG 分析, 共有 1 134 个 GO 项目显著富集, 其中 865 个在生物过程 (BP) 中富集, 87 个在细胞组分 (CC) 中富集, 182 个在分子功能 (MF) 中富集, 三者各取其中的前 10 条进行展示构图, 见图 7。KEGG 通路显著富集 186 条, 选取与慢性胃炎关联较为显著的通路进行气泡图制作, 见图 8。其通路多与氧化应激、炎症反应、细胞增殖与凋亡等相关, 其中与炎症反应相关的通路有白细胞介素 (IL)-17 信号通路、TLR 信号通路、核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路等。与氧化应激相关的通路有丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、叉头框蛋白 O (FOXO) 信号通路、p53 信号通路等。与细胞增殖与凋亡相关的信号通路有酪氨酸激酶受体 (ERBB) 信号通路、胃癌、血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路等。依据所筛选的化学成分、核心靶点与相关通路, 构建“化合物-靶点-通路”网络图, 见图 9。共有个涉及 24 个活性成分, 846 条边, 30 条 KEGG 通路, 171 节点, 261 个靶点。说明荜铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎的药理过程通过多个靶点、多条途径而诱发。

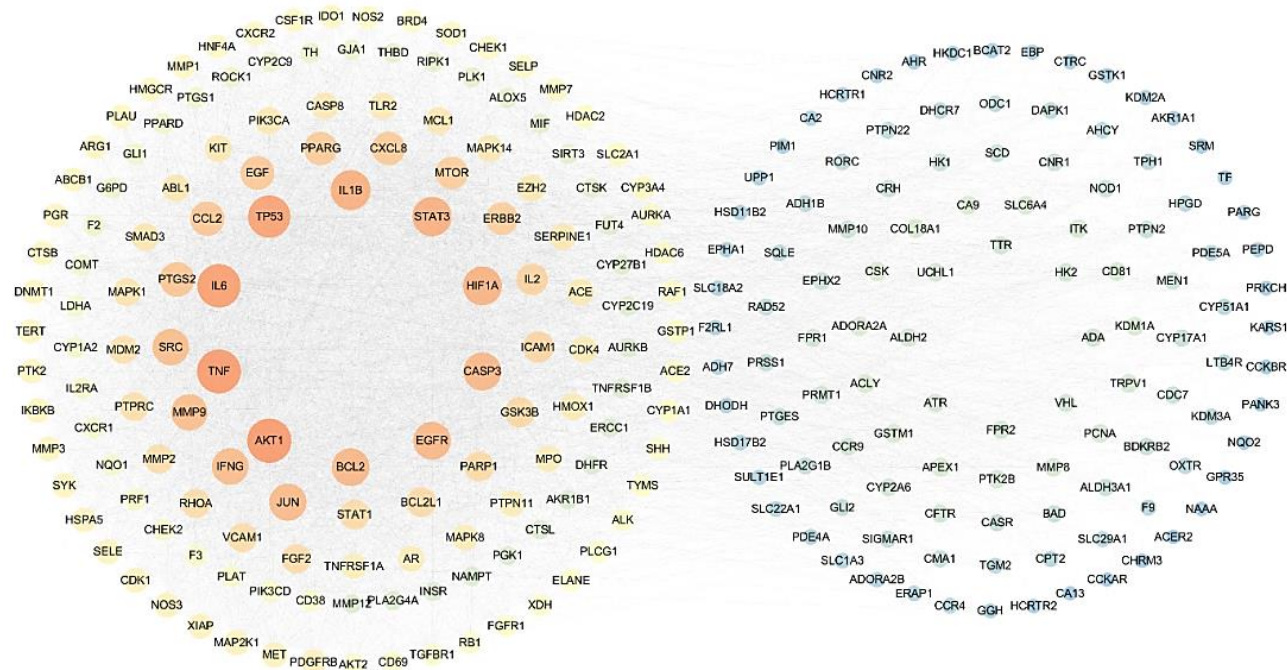


图 5 PPI 网络分析

Fig. 5 PPI network analysis

表 2 荜铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎的核心靶点拓扑分析
Table 2 Topological analysis of core target of treating chronic gastritis with Beiling Weitong Granules

基因	UNPROT_ID	BC	CC	degree
<i>Akt1</i>	P31749	0.034 179	0.978 723	90
<i>TP53</i>	P04637	0.034 883	0.948 454	87
<i>HIF-1A</i>	Q16665	0.026 25	0.938 776	86
<i>CASP3</i>	P42574	0.023 154	0.929 293	85
<i>TNF</i>	P01375	0.022 846	0.920 000	84
<i>Bcl-2</i>	P10415	0.022 066	0.920 000	84
<i>IL-6</i>	P05231	0.022 812	0.910 891	83
<i>JUN</i>	P05412	0.025 483	0.910 891	83
<i>STAT3</i>	P40763	0.016 491	0.884 615	80
<i>EGFR</i>	P00533	0.017 898	0.867 925	78

2.7 分子对接虚拟验证

选取 PPI 网络中 degree 值排名前 10 位的核心靶点与 PPI 网络组中 degree 值最高的 10 个活性成分进行对接, 热图见图 10。对接结果如图 11 所示, 其中所有对接的结合能均 $< -5 \text{ kJ/mol}$, 说明核心靶点与关键成分能够很好的结合。

3 讨论

慢性胃炎是消化系统常见病、多发病, 其本质是多种理化因素所导致的胃黏膜的慢性炎症, 而炎

症微环境是慢性胃炎发展的关键因素。无法控制的炎症已被确定为几种癌症的早期实例, 并且是导致肿瘤发生和进展的重要因素。根据其临床症状的特点及不同表现, 中医多从“胃痛”“胃痞病”“嘈杂”等论治^[8], 董建华院士认为慢性胃炎的治疗要抓住胃的生理、病理、治疗三种要素, 生理上以降为顺, 病理上因滞而病, 治疗上以通祛疾, 三位一体, 以胃为中心, 复其通降, 开其郁滞, 调畅气血, 推陈出新, 荜铃胃痛颗粒正是依据此而组方药遣药, 其具有行气、活血、清热、散寒、制酸、止痛等功效, 方中延胡索辛散温通, 行气止痛, 活血祛瘀, 川楝子苦寒泄热, 疏肝行气, 荜澄茄辛温散寒, 行气止痛; 三药合用, 气行血畅, 共为君药。臣以黄连, 吴茱萸疏肝泄火, 和胃止痛, 行湿开痞。二者合用泻火而不凉遏, 温通而不助热。佐以酒大黄苦寒泻浊, 活血化瘀, 通经止痛; 醋香附、香橼、佛手舒肝和胃, 行气止痛。海螵蛸、煅瓦楞子制酸和胃, 收敛止痛, 为使药。气血同调, 升降相应, 寒热并举, 在对慢性胃炎的诊疗上具有显著疗效, 对于炎症微环境的改善, 病情发展的预防中起重要作用。

为进一步探讨荜铃胃痛颗粒的潜在作用机制, 本研究借助网络药理学方法, 共获取 182 个有效成分, 其中苯丙氨酸、槲皮素、吴茱萸次碱、山柰酚、

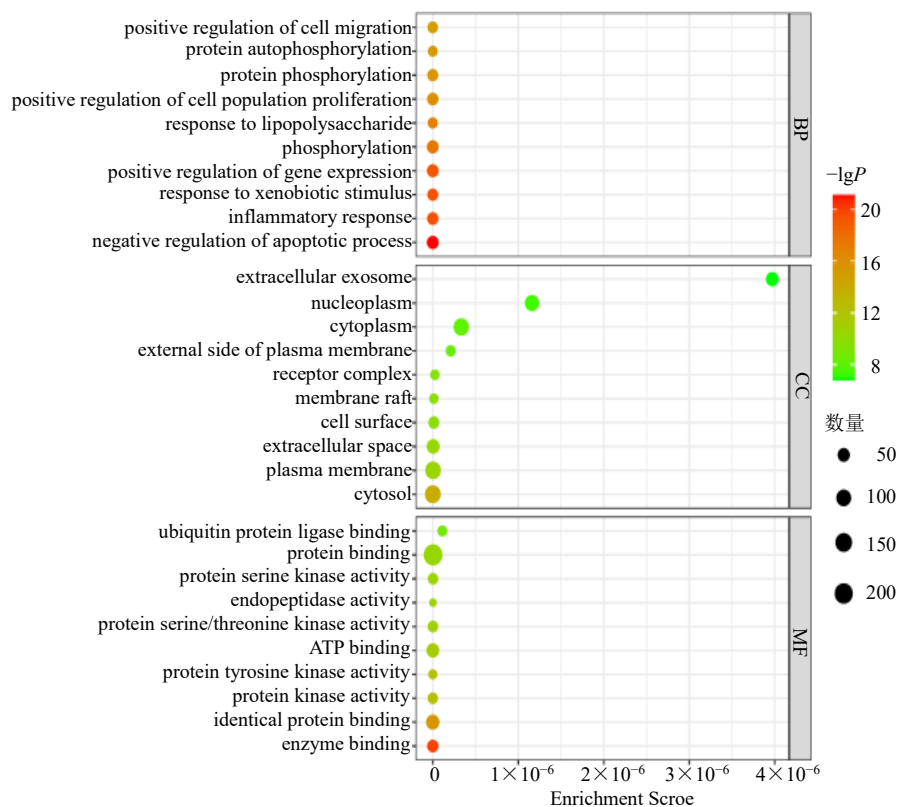


图 7 GO 功能富集分析

Fig. 7 GO functional enrichment analysis

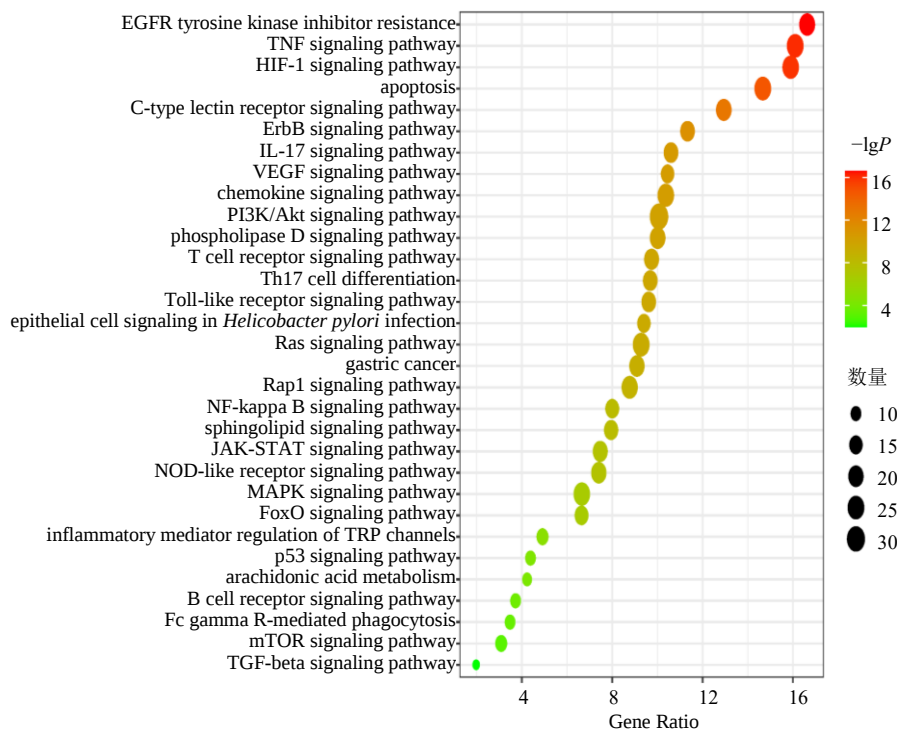


图 8 KEGG 通路分析

Fig. 8 KEGG pathway analysis

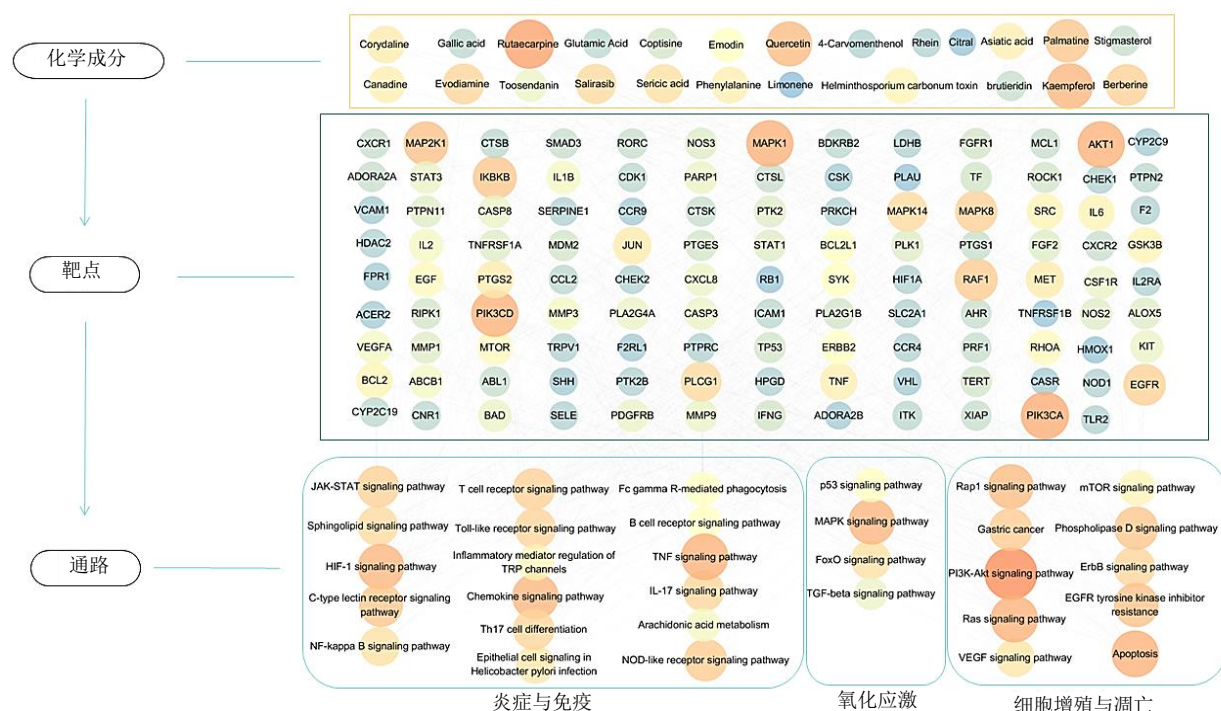


图 9 “化合物 - 靶点 - 通路”网络图

Fig. 9 “Compound - target - pathway” network diagram

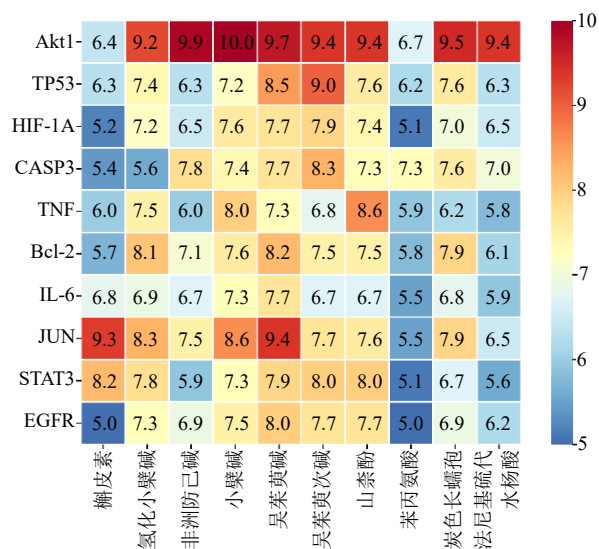


图 10 对接结果热图

Fig. 10 Docking result heat map

主要与炎症、抗癌、抗氧化，细胞增值分化与凋亡等相关。Akt1 与肿瘤细胞的生长、增殖、炎症反应产生、细胞代谢、NF- κ B 的激活、细胞侵袭和转移等相关，同时可抑制凋亡和促进细胞生长^[15-16]。HIF-1A 是调节细胞对缺氧反应的关键蛋白，HIF-1A 过表达在癌细胞迁移和增殖中至关重要，胃癌进展与缺氧肿瘤微环境有关。缺氧情况下 HIF-1A 参

与与血管生成、肿瘤侵袭、细胞存活和葡萄糖代谢相关的基因的转录调控等^[17]。推测 HIF-1A、Akt1 可能与慢性胃炎的炎癌转换有关。TP53 蛋白是一种抑癌蛋白，其可以促使细胞凋亡的发生同时易可以对细胞生长进行控制^[18]。CASP3 在细胞凋亡过程中发挥重要作用^[19]。TNF 是一种调节细胞因子，当其于细胞膜上的受体蛋白结合后，可以激活 TNF 信号通路，能够促进炎症因子的释放，调控细胞生长、分化、诱发凋亡的产生^[20]。Bcl-2 是一种抑制细胞凋亡的基因，其中胃黏膜中上皮细胞死亡可以通过细胞凋亡发生，有研究发现在异常胃黏膜中 Bcl-2 阳性表达率逐渐增高^[21]。

根据 GO 富集分析显示，荜铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎在 BP 方面可能与炎症反应、基因表达的阳性调节、凋亡过程的负面调节等相关；在 CC 方面可能与质膜、细胞质、质核等相关；在 MF 方面可能酶结合、蛋白质丝氨酸激酶活性、蛋白质结合等相关。KEGG 通路分析结果表明，荜铃胃痛颗粒对于 CG 的治疗涉及多条通路，其通路多与氧化应激、炎症反应、细胞增殖与凋亡等相关，各通路信号参与生理和病理过程的调节并非孤立的，可能与其他分子直接或间接调节，从而触发与其他信号通路，产生相互作用。

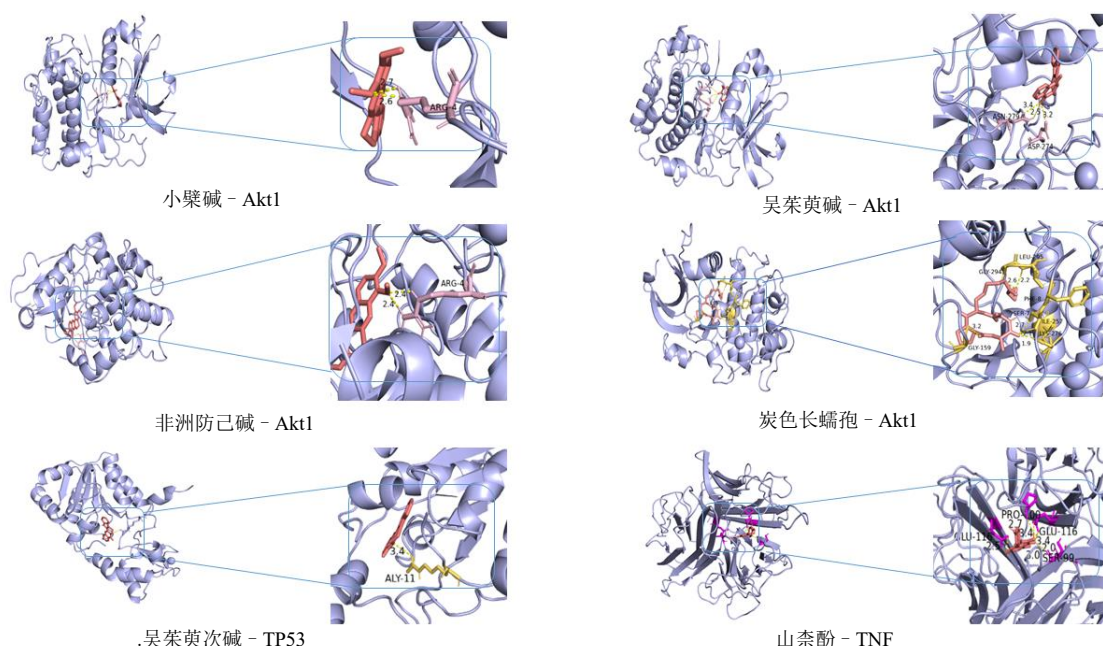


图 11 分子对接示意图
Fig. 11 Molecular docking diagram

与氧化应激相关的信号通路 MAPK 通路存在于细胞的增殖、凋亡、分化等多种生命活动中，c-Jun NH-末端激酶（JNK）、p38 MAPK 和细胞外信号调节激酶（ERK）均是其重要成员，MAPK 通路参与调控多种炎症性细胞因子的产生^[22]。这些细胞因子是炎症反应中的关键介质，能够激活更多的免疫细胞和促进炎症反应的发展。MAPK 通路通过调节各种趋化因子和黏附分子的表达，影响免疫细胞（如巨噬细胞、T 细胞）的活化、迁移和入侵到炎症部位。在炎症和其他应激条件下，JNK 和 p38 MAPK 的激活促进细胞应对损伤和恢复平衡。另外炎症免疫相关的信号通路方面，NF- κ B 信号通路作为介导炎症反应的关键途径，是机体重要的转录因子，现有研究表明，NF- κ B 信号转导参与免疫和炎症反应、细胞存活和增殖、新陈代谢等多种生理和病理过程，同时，NF- κ B 信号可触发 NF- κ B、PI3K/Akt、MAPK、JAK-STAT 等信号转导，参与细胞增殖、分化、存活、死亡、发育、免疫、炎症和肿瘤发生等生物过程^[23]。研究证实，吴茱萸碱可以抑制 NF- κ B 通路，通过抗炎和抗氧化作用保护大鼠胃黏膜免受乙醇诱导的溃疡^[24]。TLR 信号通路同样与炎症免疫相关，其通过识别特定的病原相关分子得到激活，从而激活 TNF 受体相关激酶 1（TAK1），使其磷酸化并激活 I κ B 激酶复合物，从而释放 NF- κ B 进

入细胞核中；另外可触发 MAPK 通路，激活转录因子 AP-1，释放入细胞核中，启动 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子基因的表达，通过血液循环到达感染部位，产生抗炎和抗感染的反应^[25]。JAK/STAT 信号通路在慢性胃炎，特别是慢性萎缩性胃炎发病过程中扮演了关键角色，这条通路的活化与胃黏膜的炎症反应和细胞凋亡密切相关。研究表明，慢性萎缩性胃炎大鼠的胃黏膜损伤可以通过抑制 JAK/STAT3 信号通路减轻^[26]。分子对接验证结果显示，荜铃胃痛颗粒中的苯丙氨酸、槲皮素、山柰酚、吴茱萸次碱、四氢小檗碱、小檗碱、吴茱萸碱、黄藤素、法尼基硫代水杨酸均能够与核心靶点 Akt1、TP53、HIF-1A 有较为良好的结合，且多数核心成分与 Akt1 结合作用较强。分子对接证实了核心成分和核心靶点之间强烈的关联性。

本研究通过网络药理学分析、分子对接虚拟验证及文献研究，从药物成分、靶点和信号通路的角度研究对荜铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎的作用机制进行研究，并对其进行进一步分析，为荜铃胃痛颗粒治疗慢性胃炎提供思路和理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sipponen P, Maaros H I. Chronic gastritis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(6): 657-667.

- [2] 郭凤赞, 王萍, 唐旭东. 《慢性胃炎中医诊疗专家共识(2023)》解读 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(10): 883-890.
- [3] Zhong Y L, Wang P Q, Hao D L, *et al.* Traditional Chinese medicine for transformation of gastric precancerous lesions to gastric cancer: A critical review [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(1): 36-54.
- [4] Yang L J, Liu X Y, Zhu J J, *et al.* Progress in traditional Chinese medicine against chronic gastritis: From chronic non-atrophic gastritis to gastric precancerous lesions [J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e16764
- [5] 刘敏. 荜铃胃痛颗粒的基础研究及临床应用 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(7): 553-556.
- [6] 陆雪萍, 黄进. 荜铃胃痛颗粒治疗气滞血瘀型慢性萎缩性胃炎 41 例 [J]. 江西中医药, 2020, 51(10): 49-51.
- [7] 樊继法, 曾海松, 刘吉华. 荜铃胃痛颗粒抗实验性胃溃疡作用研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(2): 259-265.
- [8] 王萍, 卞立群, 杨倩, 等. 慢性胃炎中医诊疗专家共识(2023) [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(12): 5904-5911.
- [9] 吴迪, 王良, 王连生. 水产动物苯丙氨酸研究进展 [J]. 动物营养学报, 2022, 34(7): 4189-4199.
- [10] Chiu H F, Venkatakrishnan K, Golovinskaia O, *et al.* Gastroprotective effects of polyphenols against various gastro-intestinal disorders: A mini-review with special focus on clinical evidence [J]. *Molecules*, 2021, 26(7): 2090.
- [11] Skiba M A, Szendzielorz K, Mazur B, *et al.* The inhibitory effect of flavonoids on interleukin-8 release by human gastric adenocarcinoma(AGS) cells infected with cag PAI(+) *Helicobacter pylori* [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2016, 41(3): 229-235.
- [12] Zhang S, Huang J, Xie X Q, *et al.* Quercetin from *Polygonum capitatum* protects against gastric inflammation and apoptosis associated with *Helicobacter pylori* infection by affecting the levels of p38MAPK, BCL-2 and BAX [J]. *Molecules*, 2017, 22(5): 744.
- [13] 任思陈. 吴茱萸次碱对无水乙醇诱导急性胃损伤的保护作用及机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
- [14] 季宇彬, 刘欣, 于蕾, 等. 四氢小檗碱药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(24): 5270-5275.
- [15] 王红梅, 韩海啸, 张立平. 基于网络药理学分析金铃子散治疗消化性溃疡作用机制研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(8): 58-64.
- [16] 刘美荣, 王潍博. 胃癌组织与癌旁组织中 ERCC1 与 AKT1 的表达及临床意义 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2010, 48(3): 86-89.
- [17] Nam S, Lee Y. HIF1A protein expression is correlated with clinical features in gastric cancer: An updated systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 13736.
- [18] 陈中, 张嘉玲, 杨歆萍, 等. 抑癌基因 TP53 及新家族成员 TP63 和 TP73 的研究新进展 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2013, 35(1): 57-62.
- [19] 冯晓, 田聆, 黄倩. Caspase-3 基因表达调控研究进展 [J]. 生命科学, 2014, 26(9): 936-942.
- [20] Kalliolias G D, Ivashkiv L B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 49-62.
- [21] 崔涛, 刘莹, 朱祖安, 等. NF- κ B, bcl-2, bax 在胃不典型增生、胃癌中的表达及其意义 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2006(7): 689.
- [22] Guo Y J, Pan W W, Liu S B, *et al.* ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [23] Guo Q, Jin Y Z, Chen X Y, *et al.* NF- κ B in biology and targeted therapy: New insights and translational implications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53.
- [24] Zhao Z Y, Gong S L, Wang S M, *et al.* Effect and mechanism of evodiamine against ethanol-induced gastric ulcer in mice by suppressing Rho/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 588-595.
- [25] Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 461.
- [26] 田家豪, 石惊惊, 费素娟. 小檗碱通过抑制凋亡和炎症减轻大鼠慢性萎缩性胃炎病变的效果 [J]. 世界中医药, 2023, 18(2): 200-205.

[责任编辑 高源]